

ՀԱՍՏԱՏՈՒՄ ԵՄ՝

ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆԻ
ԳՐԱԿԱՆ ՀԱՐՑԵՐԻ ԳԾՈՎ ՊՐՈՌԵԿՏՈՐ

Ռ.Հ. Բարխուդարյան

« 5 » սեպտեմբերի 2025թ.

ԱՌԱՋԱՏԱՐ ԿԱԶՄԱԿԵՐՊՈՐԱՑԻԱՆ ԿԱՐԾԻՔ

Կարինե Սևադայի Բարսեղյանի «Տեղակալված բուտ-2-ենիլ և բուտ-2-ինիլ խմբեր պարունակող նոր ամոնիումային աղերի Ստիվենսի վերախմբավորումը և հակամանրեային ակտիվությունը» թեմայով ատենախոսական աշխատանքի վերաբերյալ՝ ներկայացված Բ.00.03 - «Օրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար

Թեմայի արդիականությունը: Ամոնիումական աղերի վերախմբավորումները, ինչպիսիք են 1,2- և 3,2-Սթիվենսի վերախմբավորումները, Սումմեր-Հաուզերի վերախմբավորումը հանդիսանում են օրգանական սինթեզի կարևորագույն ռեակցիաներ են, քանի որ թույլ են տալիս մեղմ պայմաններում փոխակերպել N-C կապը նոր C-C կապի՝ բերելով տարբեր դասերի ազոտ պարունակող միացությունների առաջացման: Վերջիններից ստացվում են արժեքավոր օրգանական միացություններ, որոնք ունեն լայն գործնական կիրառություն: Սթիվենսի վերախմբավորումը հանդիսանում է նաև օպտիկապես ակտիվ միացությունների ստացման բավականին լավ մեթոդ: Այն նաև լայնորեն կիրառվում է ցիկլիկ միացությունների ցիկլի չափի փոփոխման համար: Այս առումով տեսական և կիրառական առանձնահատուկ նշանակություն ունեն տարբեր ֆունկցիոնալ խմբերով տեղակալված չորրորդային ամոնիումական աղերի ստացման, ինչպես նաև դրանց հատկությունների և քիմիական վերափոխումների՝ մասնավորապես Սթիվենսի վերախմբավորման ուղղությամբ իրականացվող հետազոտությունները:

Ներկայումս վարակիչ հիվանդությունների տարածումը առողջապահության համար լուրջ խնդիր է: Այդ պատճառով չափազանց արդիական է առկա հակամարեային դեղամիջոցների նկատմամբ կայունություն ունեցող միկրոօրգանիզմների դեմ էֆեկտիվ հակամանրեային ազդեցությամբ նոր միացությունների ստացումը:

Տարբեր ռեցեպտորների ակտիվ կենտրոնների հետ հնարավոր փոխազդեցության ուսումնասիրությունը մոլեկուլային դոքինգի եղանակով հնարավորություն է տալիս բացահայտելու ստացված միացության կենսաբանական ազդեցության պոտենցիալի ուղղվածությունը:

Կարինե Սևադայի Բարսեղյանի թեկնածուական ատենախոսական աշխատանքը նվիրված է տեղակալված բութ-2-ենիլային և բութ-2-ինիլային խմբեր պարունակող չորրորդային ամոնիումային աղերի ստացմանը, դրանց Սթիվենսի վերախմբավորման ուսումնասիրությանը, ինչպես նաև ստացված չհագեցած կապ պարունակող միացությունների կենսաբանական հատկությունների ուսումնասիրմանը: Ատենախոսական աշխատանքի նպատակը ամոնիումական աղերի Սթիվենսի

վերախմբավորման սինթեզն ու ուսումնասիրությունն է, որոնք պարունակում են ի հետ միասին տարբեր միգրվող և ընդունող խմբեր, ինչպես նաև սինթեզված նոր անհագեցած միացությունների կենսաբանական ակտիվության հետազոտությունը:

Աշխատանքի նորույթը: N¹,N¹-դիմեթիլ-N⁴,N⁴-դիմեթիլբութ-2-ին-1,4-դիամինի, N,N-դիմեթիլ-4-(պիպերիդին-1-իլ)բութ-2-ին-1-ամինի, N,N-դիմեթիլ-4-մորֆոլինոբութ-2-ին-1-ամինի և N,N-դիմեթիլ-4-(1H-պիրազոլ-1-իլ)բութ-2-ին-1-ամինի հիման վրա առաջին անգամ սինթեզվել են չորրորդային ամոնիումային աղեր: Ցույց է տրվել, որ բացարձակ եթերի միջավայրում երկու ամինոխմբերից չորրորդային ամոնիումային աղի է վերածվում միայն դիմեթիլամինային խումբը:

Բացահայտվել է, որ 4-դիմեթիլամինո-, մորֆոլինո-, պիպերիդինոբութ-2-ինիլային և ալիլային տիպի խմբերը պարունակող ամոնիումական աղերը կալիումի հիդրօքսիդի ազդեցությամբ բացարձակ բենզոլի միջավայրում ենթարկվում են 3,2-Սթիվենսի վերախմբավորման:

Ներկայացվել է 3,3-դիմեթիլբութան-2-ոնիլային և 4-ամինոբութ-2-ինիլային խմբեր պարունակող ամոնիումական աղերի պոտենցիալը նոր ալլենային ալիֆատիկ և հետերոցիկլիկ դիամինների ստացման գործում:

Ուսումնասիրվել և բացահայտվել են սինթեզված միացությունների հակամանրեային ակտիվությունները:

Դոքինգի մեթոդով ուսումնասիրվել է սինթեզված միացությունների փոխազդեցությունը տարբեր հիվանդությունների համար պատասխանատու RdRp, EGFR, MAPK14 և MaoB ռեցեպտորների ակտիվ կենտրոնների հետ:

Կիրառական նշանկությունը: Իրականացված աշխատանքում չորրորդային ամոնիումային աղերի Սթիվենսի վերախմբավորման ուսումնասիրման արդյունքները, միգրվող և ընդունող խմբերի կառավարման ձեռքբերումները կարող են լայն կիրառվել տարբեր ֆունցիոնալ տեղակալված ամինների սինթեզում:

Սինթեզված միացությունները ցուցաբերել են բավականին լավ հակամանրեային ակտիվություն: Այդ միացությունները ունեն բավականին մեծ պոտենցիալ, և հետագա կենսաբանական հետազոտությունների դեպքում կարող են վերածվել նոր սերնդի հակամանրեային դեղամիջոցների: Միևնույն ժամանակ դրանց դոկլինգ հետազոտությունները ցուցաբերել են բավականին լավ կապման էներգիաներ հետազոտվող թիրախների հետ՝ ներառյալ SARS-CoV-2-ի ՌՆԹ-ի մոլեկուլի հետ: Սա խոսում է նաև նրա մասին, որ սինթեզված միացությունները կարող են ունենալ կենսաբանական ավելի լայն ակտիվություն, այլ ոչ թե միայն հակամանրեային:

Ատենախոսական աշխատանքում բավականին մանրամասն ուսումնասիրվել է չհագեցած կապ պարունակող չորրորդային ամոնիումային աղերի Սթիվենսի վերախմբավորումը: Մանրամասն ուսումնասիրվել է անգամ չորրորդային ամոնիումային աղերի ստացումը մի քանի ռեակցիոն կենտրոնի առկայության պարագայում: Դուրս են բերվել օրինաչափություններ և մշակվել պայմաններ, որոնք թույլ են տվել չորրորդային ամինները ստանացումը իրականացնել ռեգիոսեλεκտիվ: Այս արդյունքները բավականին լավ ներկայացված են ատենախոսությունում և ամփոփված են եզրակացության 1 և 3 կետերում:

Բուն Ստիվենսի վերախմբավորման ուսումնասիրության ժամանակ որպես ելանյութեր ուսումնասիրվել են զանազան տեղակալիչներ պարունակող չորրորդային ամոնիումային աղեր: Ուսումնասիրվել են միգրվող և ընդունող խմբերը, ռեակցիայի պայմանների ազդեցությունը միգրվող և ընդունող խմբերի վրա: Ուշադրություն է դարձվել նաև ռեակցիայի ընթացքի մեխանիզմների վրա, ինչը բացտրում է առաջացած վերջանյութի կառուցվածքը: Ստիվենսի վերախմբավորման հետազոտության արդյունքները ամփոփված են եզրակացության 2 և 4 կետերում:

Պոտենցիալ կենսաբանորեն ակտիվ միացությունների ստացման նպատակով իրականացվել են նաև եռակի կապ և երկու ամինո խումբ պարունակող միացությունների եռակի կապի 1,2-բրոմացում, որի արդյունքում եռակի կապը վերածվել է 1,2-դիտեղակալված կրկնակի կապի:

Ուսումնասիրվել են սինթեզված միացությունների հակամանրէային ակտիվությունը տարբեր մանրէների վրա: Որպես համեմատիչ օգտագործվել է ֆուրազոլիդոնը: Միացությունների մեծ մասը ցուցաբերել են բավականին բարձր հակամանրէային ակտիվություն: Արդյունքները ամփոփված են եզրակացության 5 կետում:

Իրականացվել են նաև սինթեզված միացությունների Դոկինգ, որի արդյունքում ստացված լավ արդյունքները վկայում են Բարսեղյան Կարինեի կողմից կողմից ստացված միացությունների պոտենցիալ ավելի լայն կենսաբանակն ակտիվության մասին:

Ատենախոսությունը գրված է ռուսերենով, ներկայացված է 124 էջանոց համակարգչային շարվածքի ձևով ու բաղկացած է նախաբանից, գրական ակնարկից, արդյունքների քննարկումից, փորձնական մասից, եզրակացություններից, օգտագործված գրականության ցակից (165 հոդում) և հավելվածներից:

Ստացված միացությունների կառուցվածքները հաստատվել են NMR ^1H , IR և էլեմենտային անալիզի մեթոդներով, իսկ մաքրությունը GC և TLC մեթոդներով: Ատենախոսությունում առկա են հակամանրէային ակտիվության և Դոկինգ հետազոտության տվյալները հավաստող հավելվածներ:

Ատենախոսության հիմնական բովանդակությունը շարադրված է գիտական 11 հոդվածներում և 11 միջազգային կոնֆերանսների զեկուցումների թեզիսներում:

Ատենախոսական աշխատանքի վերաբերյալ կան որոշ դիտողություններ.

1. Աշխատանքում առկա են որոշ տեխնիկական թերություններ.
 - Ցանկալի կլիներ, որ բովանդակության մասում ատենախոսը խուսափեր վերնագրերի տողադարձից:
 - Առկա են որոշ տառասխալներ և գրելաձևի սխալներ:
 - Մի շարք սխեմաներում կոր սլաքները չեն սկսվում կապից կամ էլեկտրոնային գույգից, այլ սկսվում են ատոմից:
2. Առկա են որոշակի սխալներ հղումների և գրականության հետ կապված.
 - 11-րդ գրականության վերնագիրը գրականության ցանկում սխալ է:
 - 17-րդ գրականությունը ցիտված է որպես Ստիվենսի վերախմբավորմամբ ցիկլի մեծացման օրինակ, այնինչ այդ գրականությունում առկա է միայն ցիկլի փոքրացման ռեակցիաներ:

- 64-րդ գրականությունը ցիտված է որպես Ստիվենսի վերախմբավորմամբ ցիկլի փոքրացման օրինակ, այնինչ այդ գրականությունում առկա է միայն ցիկլի մեծացման ռեակցիաներ:
 - 110 գրականությունը ցիտված է որպես չորրորդային ամոնիումային աղերի հակամանրեային ակտիվության ապացույց: Այնուամենայնիվ 110 գրականությունում նման ինֆորմացիա առկա չէ:
 - 112 գրականությունը ցիտված է որպես ալիլ և/կամ պրոպարգիլ խումբ պարունակող չորրորդային ամոնիումային աղերի հակամանրեային ակտիվության ապացույց, սակայն 112 գրականությունում նման նյութեր առկա չեն:
3. Ըստ ատենախոսության որոշ չորրորդային ամոնիումային աղերի ստացման ժամանակ իրականացվել է ելանյութերի մոլային հարաբերության օպտիմալացում: Ցանկալի կլինեք արդյունքների քննարկման զլխում, համապատասխան ռեակցիաներին կից բերվել իրականացված փորձերի օպտիմալացման աղյուսակ, կամ առնվազն տվյալները բերվեին փորձնական մասում:
 4. Ատենախոսը նշել է, որ տեղակալված ֆուրանի ածանցյալներ ստանալու համար գրեթե բոլոր դեպքերում օգտագործվում են անցումային շարքի մետաղների միացություններով կատալիզ, ինչը խիստ վիճելի է: Առկա են տեղակալված ֆուրանների ստացման բազմաթիվ մեթոդներ առանց անցումային շարքի մետաղների կիրառման (Organic Chemistry by J. Clayden, N. Greeves and S. Warren, 2nd edition):
 5. Ատենախոսության 2.7 այնքան էլ չի համապատասխանում ատենախոսության թեմային: Այդ բաժնի բացակայությունը չէր ազդի ատենախոսության ամբողջականության վրա:
 6. Ստացված միացությունների գերակշիռ մեծամասնության համար փորձնական մասում առկա չեն ^{13}C NMR տվյալներ:
 7. Փորձնական մասում որոշ նյութերի ստացված մեթոդում ռեակցիայի տևողությունը գրված է «մի քանի օր», ինչը ընդունելի չէ և փորձերը դարձնում է ոչ վերարտադրելի:

Կատարված դիտողությունները չեն նսեմացնում ատենախոսության իրական արժեքը: Կատարված է մեծ ծավալի հիմնարար, տեսական և կիրառական նշանակության աշխատանք: Հայցորդի կողմից կատարված բոլոր եզրակացությունները փորձնականորեն և տեսականորեն հիմնավորված են և կասկած չեն հարուցում:

Ատենախոսության սեղմագիրն ու հրատարակված աշխատանքները լիովին արտացոլում են ատենախոսության բովանդակությունը:

Ներկայացված ատենախոսությունը ավարտուն գիտական ուսումնասիրություն է: Այն իր արդիականությամբ, գիտական և գործնական նշանակությամբ, ծավալով ու բովանդակությամբ համապատասխանում է ՀՀ ԲԿԳԿ-ի կողմից թեկնածուական ատենախոսության նկատմամբ ներկայացվող պահանջներին և Կարինե Սևադայի

Կարծիքը քննարկվել է ԵՊՀ-ի Օրգանական քիմիայի ամբիոնի թիվ 1 նիստում կայացած 04.09.2025թ: Քննարկմանը մասնակցել են ք.գ.դ., պրոֆեսոր Ն.Ա. Դուրգարյանը, ք.գ.դ., պրոֆեսոր Գ.Գ. Թոքմաշյանը, ք.գ.թ., դոցենտ Ա.Ս. Գալստյանը, ք.գ.թ., դոցենտ Լ.Խ. Գալստյանը, ք.գ.թ., դոցենտ Ի.Լ. Ալեքսանյանը, ք.գ.թ., դոցենտ Մ.Ա. Սամվելյանը, ք.գ.թ., դոցենտ Լ.Վ. Կարապետյանը, ք.գ.թ., դոցենտ Կ.Ս. Ավետիսյանը, ք.գ.թ. Լ.Պ. Համբարձումյանը, կրտսեր գիտաշխատող Տ.Հ. Եգանյանը, կրտսեր գիտաշխատող Շ.Վ. Վարդանյանը և ավագ լաբորանտ Ա.Վ. Պետրոսյանը:

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր

12

[Signature]

Ն.Ա. Դուրգարյան

ԵՊՀ-ի գիտ. քարտուղար

Thurman

Մ.Վ. Հովհաննիսյան



05.09.25р.